

平成27年1月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年12月15日付け厚生労働省発食安1215第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくラサロシドに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ラサロシド

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される動物用医薬品等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、食品中の動物医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ラサロシド [Lasalocid]

(2) 用途：抗生物質

Streptomyces lasaliensis が産生するポリエーテル系の抗生物質であり、ナトリウム塩として使用される。ラサロシドナトリウムは1価及び2価の陽イオンを結合するカルボン酸イオノフォアである。ラサロシドは、ラサロシドAを主成分とし、その他の類縁物質としてラサロシドB、C、D 及びE を含む混合物であり、これらの類縁物質は活性成分の総重量の10%以下である。主にグラム陽性菌に対して有効である。

海外では、牛、羊及び家きん（鶏、七面鳥、きじ、やまうずら、うずら及びほろほろちょう）のкокシジウム症予防のために動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、ヒト用医薬品としては使用されていない。

日本では、ラサロシドナトリウムが牛及び鶏の飼料添加物として指定されている。動物用医薬品としては承認、使用されていない。また、ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

Lasalocid A

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid B

3-ethyl-6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6- α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxybenzoic acid (CAS)

Lasalocid C

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-3-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-5-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid D

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-5-ethyl-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methylfuran-2-yl]-4-hydroxy-3-methyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

Lasalocid E

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-3, 5-diethyl-5-[(2*R*, 5*R*)-tetrahydro-5-ethyl-5-hydroxy-6 α -methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydrofuran-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid (CAS)

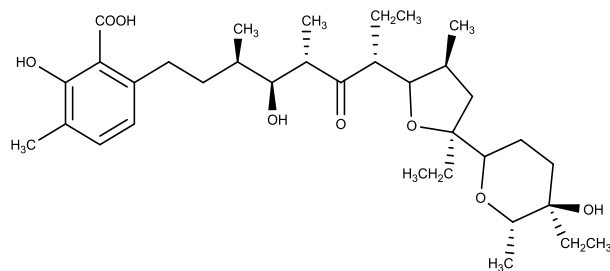
〈参考〉 ラサロシドナトリウム(ラサロシドAナトリウム)

Sodium 6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyl-5-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]-3-methyloxolan-2-yl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoate (IUPAC)

6-[(3*R*, 4*S*, 5*S*, 7*R*)-7-[(2*S*, 3*S*, 5*S*)-5-ethyl-5-[(2*R*, 5*R*, 6*S*)-5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-yl]tetrahydro-3-methyl-2-furanyl]-4-hydroxy-3, 5-dimethyl-6-oxononyl]-2-hydroxy-3-methylbenzoic acid, sodium salt (CAS)

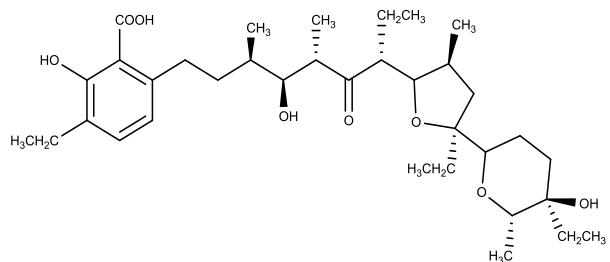
(4) 構造式及び物性

ラサロシド
(ラサロシドA)



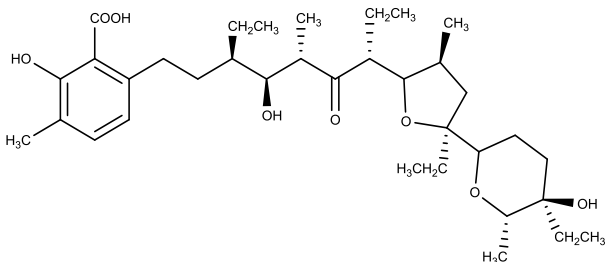
分子式 : $C_{34}H_{54}O_8$
分子量 : 590.79

ラサロシドB



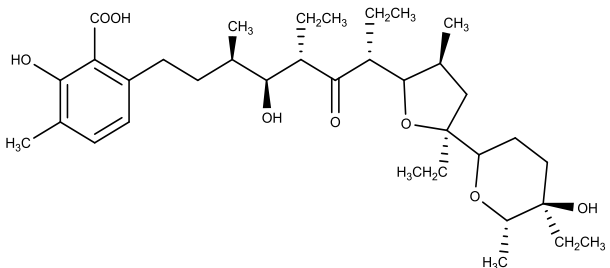
分子式 : $C_{35}H_{56}O_8$
分子量 : 604.83

ラサロシドC



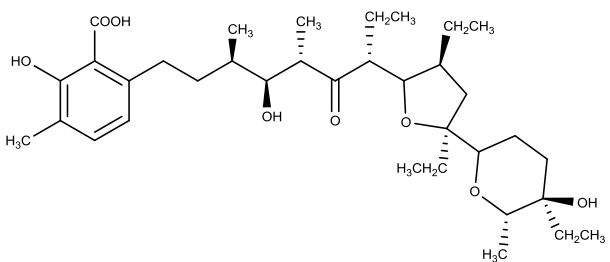
分子式 : $C_{35}H_{56}O_8$
分子量 : 604.83

ラサロシドD



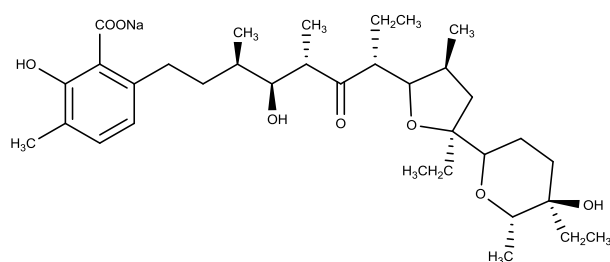
分子式 : $C_{35}H_{56}O_8$
分子量 : 604.83

ラサロシドE



分子式 : $C_{35}H_{56}O_8$
分子量 : 604.83

ラサロシド
ナトリウム
(ラサロシドA
ナトリウム)



分子式 : $C_{34}H_{53}NaO_8$
分子量 : 612.77

(5) 適用方法及び用量

① 国内でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

ラサロシドナトリウムの飼料添加物としての使用量等 (飼料1トン当たり)

対象動物	使用時期	使用量
牛	肥育期用	33 g 力価
鶏 (ブロイラーを除く。)	幼すう用・中すう用	75 g 力価
ブロイラー	前期用・後期用	75 g 力価

- ・ うずらに対しても、飼料添加物として使用することができる。
- ・ 搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の牛 (生後おおむね6月を超えた肥育牛を除く。)、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。
*ラサロシドの力価は、ラサロシドナトリウム(C₃₄H₅₃N_aO₈)としての量を質量(力価)で示す。1μg(力価)は、標準ラサロシド 1μg に相当する。なお、標準ラサロシドとは、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令で規定する標準品をいい、その本質はラサロシドナトリウム(C₃₄H₅₃N_aO₈)である。

②海外でのラサロシドナトリウムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

	対象動物及び使用方法		休薬期間
ラサロシドを有効成分とする飼料添加物	鶏	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日
	産卵鶏	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日
	七面鳥	ただし、最大で16週齢まで。	5日
	きじ ホロホロチョウ うずら やまうずら	飼料にラサロシドナトリウムとして75-125ppmを混じて経口投与する。	5日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ ラサロシドA

② 分析法の概要

【国内】

試料からベンゼン・クロロホルム (19 : 1) 混液で抽出し、40%メタノールで洗浄

した後、クロロホルムに転溶し、*Bacillus subtilis* ATCC6633を用いた微生物学的定量法により定量する。

定量限界：0.020 mg/kg

【海外】

鶏

試料からメタノール・水（13：2）混液で抽出し、塩基性として *n*-ヘキサン・トルエン（1：1）混液に転溶する。高速液体クロマトグラフ（FL）で定量する。

定量限界：0.020 mg/kg

鶏組織（筋肉、肝臓、腎臓、皮膚及び腹部脂肪）

試料からメタノール・水（9：1）混液で抽出し、*n*-ヘキサン／ギ酸分配して、ヘキサン層を採り、アセトニトリル溶液として液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

定量限界：0.005 mg/kg

鶏組織（筋肉及び皮膚）

試料からアセトニトリル・水（1：3）混液で抽出し、モネンシンを内部標準物質として加え、メタノール・アセトニトリル・3.5 mol/L塩化ナトリウム溶液（8：1：1）混液に溶かす。遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.001 mg/kg

全卵

試料からアセトニトリル：メタノール（9：1）混液で抽出し、遠心分離して得られた上清をLC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.010 mg/kg

（2）家畜残留試験（動物飼養試験）

- ① 子牛（ホルスタイン種、8ヵ月齢、去勢雄7頭）にラサロシドナトリウムを300日間混餌投与（33及び66 ppm（力価））し、最終投与0、1及び3日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるラサロシドAの残留濃度についてバイオオートグラフィーにより測定した。

全ての組織において、いずれの時点においても検出下限未満であった。（定量限界：0.020（力価）mg/kg）

- ② 鶏（肉用種、雌雄各3羽/群）にラサロシドナトリウムを7日間経口投与（125 mg/kg 体重/day、カプセル、2回/day）し、最終投与16、40、88、136及び184時間後に筋肉、

脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度について測定した。

表1: 鶏にラサロシドナトリウムを7日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	16 時間 ^a	40 時間 ^b	88 時間 ^b	136 時間 ^b	184 時間 ^b
筋肉	0.041	<0.0197	<0.0197	<0.0197	<0.0197
脂肪/皮膚	0.208	<0.0327 ^c	<0.0229 ^c	<0.0230 ^c	<0.0197
肝臓	0.234	0.0739	0.0497	<0.0374 ^c	<0.0197
腎臓	0.122	<0.0245 ^c	<0.0216 ^c	<0.0294 ^c	<0.0197

a: 高速液体クロマトグラフ (液体シンチレーションカウンター) 測定 (定量限界: 筋肉・肝臓・腎臓 0.001156 mg eq/kg、皮膚/脂肪 0.0035 mg eq/kg)

b: 高速液体クロマトグラフ (FL) 測定 (定量限界: 0.0197 mg/kg)

c: 結果中に定量下限値未満の値が含まれる。

- ③ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各12羽/群)にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与(75 ppm)し、最終投与0、24、48及び72時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度についてバイオオートグラフィーにより測定した。

表2: 鶏にラサロシドナトリウムを8週間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間			
	0 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	<0.050	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.360	<0.050	<0.020	<0.020
肝臓	0.110	<0.020	<0.020	<0.020
腎臓	0.120	<0.020	<0.020	<0.020

定量限界: 0.05mg/kg

検出限界: 0.02mg/kg

- ④ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 ppm)し、最終投与3、24、48、72、120、168及び240時間後に筋肉及び脂肪/皮膚におけるラサロシドAの残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表3: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間						
	3 時間	24 時間	48 時間	72 時間	120 時間	168 時間	240 時間
筋肉	0.262	0.0114	0.0103	0.00655	0.00855	0.00904	0.00599
脂肪/皮膚	1.014	0.056	0.0575	0.0519	0.0262	0.0333	0.0374

定量限界：0.001 mg/kg

- ⑤ 鶏(肉用種、1日齢、雌雄各3羽/群)にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与(125 ppm)し、最終投与0、24、72、120及び168時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるラサロシドAの残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表4: 鶏にラサロシドナトリウムを42日間混餌投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後時間				
	0 時間	24 時間	72 時間	120 時間	168 時間
筋肉	0.201	<0.020	<0.020	<0.020	<0.020
脂肪/皮膚	0.446	<0.022 ^a	<0.021 ^a	<0.020	<0.020
肝臓	1.301	0.057	0.076	<0.025 ^a	<0.031 ^a
腎臓	0.734	<0.025	<0.028 ^a	<0.020	<0.020

定量限界：0.020 mg/kg

a: 結果中に定量下限値未満の値が含まれる。

- ⑥ 鶏(卵用種、全卵解析群: 12羽)にラサロシドナトリウムを12日間経口投与(125 mg/kg 体重/day、ゼラチンカプセル、3回/day)し、最終投与後0、8、9及び10日後に全卵中におけるラサロシドAの残留濃度についてLC-MS/MSにより測定した。

表5: 鶏にラサロシドナトリウムを12日間経口投与後の組織中のラサロシドA残留濃度 (mg/kg)

	最終投与後日数			
	0 日	8 日	9 日	10 日
全卵	6.210	0.460	0.128	0.061

定量限界：0.010 mg/kg

8~10羽の平均値

3. ADIの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたラサロシドに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的 ADI について

ADI : 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして)
ADI 設定根拠資料① 慢性毒性/発がん性併合試験

(動物種)	ラット
(投与方法)	混餌投与
(期間)	130 週間
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)
(安全係数)	100

ADI 設定根拠資料②	発生毒性試験
(動物種)	ウサギ
(投与方法)	強制経口投与
(期間)	23 日
(無毒性量)	0.5 mg/kg 体重/day
(安全係数)	100

② 微生物学的ADIについて

平成18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICH ガイドラインに基づいて微生物学的ADI を算出することができる。

MIC_{calc}^{*1}は0.000865 mg/mL、結腸内容物に220 g/日、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）^{*2}に0.1、ヒト体重60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000865 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0317^{*3}$$

*1: MIC_{calc}: 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均MIC50の90%信頼限界の下限值 (mg/mL)

*2: EMEA における糞便結合試験に基づく0.1 を適用

*3: ラサロシドナトリウムとして

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ラサロシドの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.005 mg/kg 体重/day (ラサロシドナトリウムとして) と設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.005 mg/kg 体重/day が設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU、オーストラリア及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ラサロシドAとする。

JECFA及びEUにおいても指標残留はラサロシドAとされている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、ADIはラサロシドナトリウムとして評価されていることから、基準値案に換算係数1.037を乗じて試算を行った。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
一般 (1歳以上)	4.1
幼小児 (1~6歳)	10.5
妊婦	4.4
高齢者 (65歳以上)	3.5

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度 (暫定基準) が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) 第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02 0.05 0.05	○			<0.020
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02 0.05 0.05	○			<0.020
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02 0.7 0.9	○			<0.020
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02 0.7 0.7	○			<0.020
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02	0.02 0.7 0.7	○			<0.020
乳		0.01				
鶏の筋肉 その他の家きんの筋肉	0.02 0.02	0.01 0.2	○IT ○IT		0.02 0.02 EU	
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.1 0.1	0.01 2	○IT ○IT		0.1 0.1 EU	
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.1 0.1	0.01 0.3	○IT ○IT		0.1 0.1 EU	
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.05 0.05	0.01 0.4	○IT ○IT		0.05 0.05 EU	
鶏の食用部分* その他の家きんの食用部分*	0.1 0.1	0.01 0.4	○IT ○IT		0.1 0.1 EU	
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.2 0.2	0.005 0.05	○IT ○IT		0.15 0.15 EU	
魚介類(さけ目魚類に限る。) 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) 魚介類(すずき目魚類に限る。) 魚介類(その他の魚類に限る。) 魚介類(貝類に限る。) 魚介類(甲殻類に限る。) その他の魚介類		0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005 0.005				
はちみつ		0.005				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

ラサロシドの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた 値 (ppm)	一般(1歳 以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.021	0.3* ¹	0.2* ¹	0.4* ¹	0.2* ¹
牛の脂肪	0.02	0.021				
牛の肝臓	0.02	0.021	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.021	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.021	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の筋肉	0.02	0.021	1.9* ¹	1.4* ¹	2.1* ¹	1.4* ¹
鶏の脂肪	0.1	0.104				
鶏の肝臓	0.1	0.104	0.1	0.1	0.0	0.1
鶏の腎臓	0.05	0.052	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.1	0.104	0.2	0.1	0.3	0.1
その他の家きんの筋肉	0.02	0.021	0.01* ²	0.00* ²	0.00* ²	0.01* ²
その他の家きんの脂肪	0.1	0.104				
その他の家きんの肝臓	0.1	0.104				
その他の家きんの腎臓	0.05	0.052				
その他の家きんの食用部分	0.1	0.104				
鶏の卵	0.2	0.207	8.6	6.8	9.9	7.8
その他の家きんの卵	0.2	0.207	0.1	0.1	0.1	0.1
計			11.2	8.7	12.9	9.8
ADI 比 (%)			4.1	10.5	4.4	3.5

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、基準値が高いものを用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成25年3月12日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年11月14日	インポートトレランス設定の要請（鶏） 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成26年8月5日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年12月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年12月24日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)